



0021-7557/07/83-03

Jornal de Pediatria

Copyright © 2007 by Sociedade Brasileira de Pediatria

COMUNICAÇÃO BREVE

Comparison of transcutaneous and plasma bilirubin measurement

Comparação entre a dosagem transcutânea e plasmática de bilirrubina

Maria das Graças da Cunha Leite¹, Valéria de Araújo Granato²,
Fernando Perazzini Facchini³, Sérgio Tadeu Martins Marba³

Resumo

Objetivos: Comparar dosagens transcutâneas de bilirrubina pelo Bilicheck com a dosagem plasmática capilar pelo bilirrubinômetro Unistat (Leica).

Métodos: Foram realizadas 200 dosagens concomitantes (transcutânea e plasmática), calculadas a correlação e concordância entre elas e feita avaliação da influência do peso de nascimento, raça, idade gestacional, idade pós-natal e uso de fototerapia.

Resultados: A correlação linear foi de 0,92, e a média da diferença entre as dosagens foi de 0,72 ($\pm 1,57$) mg/dL, com intervalo de confiança em 95% de -2,42 a +3,86. A curva ROC realizada com a dosagem transcutânea em 14 mg/dL demonstrou melhor sensibilidade (88,2%) e especificidade (97,8%), com valor preditivo positivo de 78,9%, valor preditivo negativo de 98,9 e área abaixo da curva de 0,98.

Conclusão: A dosagem realizada pelo Bilicheck pode substituir a dosagem plasmática capilar até o valor de 14 mg/dL. Acima deste nível, deve ser considerada apenas como rastreador na seleção de pacientes que devem ser submetidos a dosagem sanguínea.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(3):283-286: Bilirrubina, hiperbilirrubinemia, icterícia, recém-nascido, dosagem transcutânea de bilirrubina.

Abstract

Objectives: To compare transcutaneous bilirubin measurements made using Bilicheck equipment with assays of capillary plasma using the Unistat bilirubinometer (Leica).

Methods: Two hundred concomitant assays were performed (transcutaneous and in plasma), and the correlation and level of agreement between them was calculated. An assessment was also made of the influence of birth weight, skin color, gestational age, postnatal age and phototherapy.

Results: The linear correlation coefficient was 0.92, and the mean difference between assays was 0.72 (± 1.57) mg/dL, with a 95% confidence interval from -2.42 to +3.86. The best of a series of ROC curves demonstrated that transcutaneous assays at 14 mg/dL offer the best sensitivity (88.2%) and specificity (97.8%), with a positive predictive value of 78.9%, negative predictive value of 98.9 and are below the curve of 0.98.

Conclusions: Assays performed using Bilicheck can be substituted for capillary plasma assays up to 14 mg/dL. Above this level the device should only be used for screening for patients whose bilirubin should be assayed in blood.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(3):283-286: Bilirubin, hyperbilirubinemia, jaundice, newborn, transcutaneous bilirubin measurement.

Introdução

A avaliação da bilirrubinemia é o fator mais importante no manejo da icterícia neonatal. Grandes progressos foram feitos na modernização dos métodos de dosagem e no aumento da sua confiabilidade. O primeiro aparelho de avaliação

transcutânea lançado na década de 1980, o Minolta® Bilirubinometer (Minolta Camera Co®, Japão), apenas correlacionava a intensidade da cor amarela da pele com a bilirrubinemia¹. Posteriormente, o desempenho dos pesquisadores resultou no desenvolvimento de equipamentos mais

1. Mestre, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.

2. Médica residente, Unidade Neonatal, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, UNICAMP, Campinas, SP.

3. Doutor. Professor assistente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas, SP.

Artigo submetido em 22.08.06, aceito em 14.11.06.

Como citar este artigo: Leite MG, Granato VA, Facchini FP, Marba ST. Comparison of transcutaneous and plasma bilirubin measurement. J Pediatr (Rio J). 2007;83(3):283-286.

Apoio financeiro: Pesquisa financiada pelo Fundo de Apoio ao Ensino e à Pesquisa (FAEP), vinculado à Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP. doi 10.2223/JPED.1619

precisos, para realmente tentar reduzir o número de dosagens sanguíneas de bilirrubina².

O Bilicheck® (SpectRx Inc, Norcross, Georgia, EUA) é um equipamento que emite um feixe de luz em direção à pele e capta novamente sua reflexão. A absorção da luz pela bilirrubina é avaliada após devidamente depurada a porção afetada pela quantidade de colágeno, melanina e hemoglobina. Os estudos iniciais com este tipo de equipamento sugeriam a possibilidade de substituição dos métodos laboratoriais de dosagem da bilirrubinemia pela dosagem transcutânea^{3,4}. Estudos mais recentes têm lançado dúvidas sobre a acurácia necessária para essa substituição^{5,6}, sugerindo que o Bilicheck (BC) deva ser utilizado apenas como equipamento rastreador de hiperbilirrubinemias.

O objetivo do presente trabalho é comparar dosagens transcutâneas e plasmáticas de bilirrubina, analisar possíveis diferenças de comportamento em diferentes grupos de peso, raça, idade gestacional, idade pós-natal e com o uso concomitante de fototerapia, além de avaliar os possíveis limites de confiabilidade, a partir dos quais se torna necessária a confirmação desses resultados por métodos invasivos.

Métodos

Foram incluídos 200 recém-nascidos internados na unidade neonatal e no alojamento conjunto do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) e Hospital Estadual de Sumaré (HES), unidades públicas terciárias ligadas à Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). As dosagens transcutânea e plasmática foram realizadas uma única vez em cada paciente, com intervalo máximo de 30 min entre elas. Apenas um único aparelho BC foi utilizado na região frontal, sendo que, nas crianças em fototerapia, uma área circular com aproximadamente 5 cm² era previamente bloqueada com papel aluminizado gomado para proteger a pele da ação da luz. Após a coleta sanguínea, os capilares eram protegidos da luz ambiente, envolvidos em folha de alumínio e, após centrifugação, submetidos a avaliação espectrofotométrica direta da bilirrubina total em um bilirrubinômetro Unisat (Leica) (BUL), modelo 10.310 C série 386-6.

As variáveis estudadas foram as dosagens transcutânea (dependente) e de bilirrubina total plasmática (independente), sendo que as co-variáveis consideradas foram peso de nascimento aferido em balança eletrônica (menor ou maior que 2.000 g), idade gestacional calculada pelo método de Capurro ou Ballard (menor ou maior que 36 semanas), idade pós-natal (menor ou maior que 3 dias completos), raça (branca, negra e parda) e uso ou não de fototerapia no momento das dosagens.

O tamanho amostral de 200 dosagens concomitantes foi obtido considerando o desenho do estudo (validação de teste diagnóstico) com sensibilidade populacional estimada do BC em 85%⁴, com uma diferença absoluta desejada entre as

sensibilidades amostral e populacional de 7% e com o erro tipo 1 (α) de 0,05. A análise estatística foi realizada usando os programas SAS (versão 8.02) e SPSS (versão 10.0.7). Inicialmente, foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson e, para avaliação da concordância, foi feito o gráfico de Bland-Altman. Para avaliação da influência das co-variáveis, foi utilizado a ANCOVA para medidas repetidas e, posteriormente, foram construídas repetidas curvas *receiver operating characteristic* (ROC) utilizando as dosagens pelo BUL como padrão de referência, buscando-se um ponto de corte confiável nas dosagens pelo BC.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética médica da FCM/UNICAMP, e o consentimento expresso foi obtido de um dos pais dos participantes.

Resultados

A maioria dos neonatos era da raça branca (66,5%), 23,5% eram pardos e 10% negros. No momento das dosagens de bilirrubina, 37,5% estavam em fototerapia e 62,5% não estavam. A média de idade gestacional foi de 35,7 ($\pm 3,73$) semanas, de peso de nascimento 2.330 (± 930) g, de idade pós-natal 3,25 ($\pm 1,73$) dias. O nível médio de bilirrubina total plasmática foi de 8,10 ($\pm 4,17$) mg/dL e de 8,82 ($\pm 3,88$) mg/dL de bilirrubina transcutânea. O coeficiente de correlação linear foi de 0,92 ($p = 0,0001$), a média da diferença entre as dosagens foi de 0,72 mg/dL ($\pm 1,57$), com intervalo de confiança em 95 % variando de -2,42 a +3,86 (Figura 1).

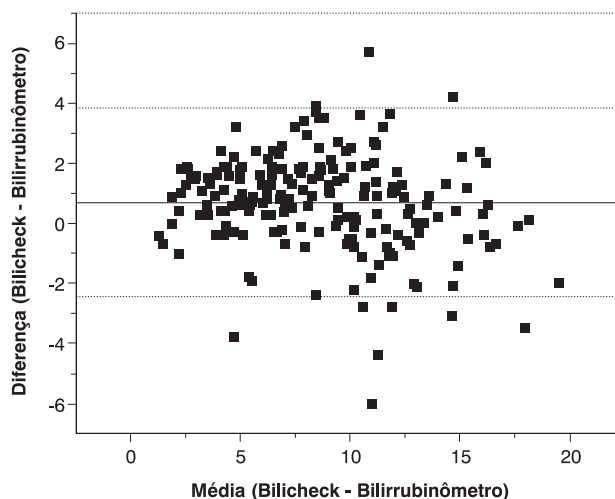


Figura 1 - Gráfico de Bland-Altman realizado com as diferenças entre as dosagens pelo bilirrubinômetro e avaliação transcutânea pelo Bilicheck (média da diferença de 0,72 mg/dL e intervalo de confiança em 95 % de -2,42 a +3,86 mg/dL)

A Tabela 1 mostra a comparação dos métodos de dosagem de bilirrubina de acordo com as variáveis estudadas. Adotando o BUL como padrão de referência, foram confeccionados

onadas, ainda, repetidas curvas ROC, sendo o melhor ponto de corte o valor correspondente a 14 mg/dL. Em tal valor, o BC mostrou sensibilidade de 88,2%, especificidade de 97,8%, valor preditivo positivo de 78,9% e valor preditivo negativo de 98,9% e área sob a curva de 0,982, com intervalo de confiança em 95% de 0,963 a 1,002.

Discussão

Neste estudo, não observamos interferência significativa da idade gestacional, peso de nascimento, raça e uso de fototerapia na dosagem transcutânea de bilirrubina, ressaltando que o local de aferição foi convenientemente bloqueado à ação da luz. Apenas a idade pós-natal inferior a 3 dias de vida apresentou pequena diferença estatística ($p = 0,0030$), com a dosagem transcutânea maior que a sanguínea. Esse achado, também referido por Ebbsen et al.⁷, pode ser explicado pelo aumento da ligação bilirrubina-albumina e da maturidade cutânea com o passar dos dias. No estudo de Rubaltelli et al.⁴, tanto a idade pós-natal quanto a

idade gestacional não influenciaram na dosagem transcutânea, nem a raça e o peso de nascimento. No referido estudo, o BC foi comparado com a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC), considerada padrão-ouro nas dosagens de bilirrubina, mas que, devido a dificuldades técnicas e elevado custo, é imprópria para uso clínico.

Na avaliação da dosagem transcutânea de bilirrubina, existem muitas variáveis que impedem a comparação dos resultados dos diversos estudos, como, por exemplo, o local da aferição da medida transcutânea (frontal, esternal, etc.), o tipo de aparelho transcutâneo e o método de dosagem laboratorial usado nos diferentes serviços. Até o presente momento, o único estudo comparativo usando o BUL foi com o Minolta JM-103⁸. Portanto, torna-se difícil a comparação de nossos resultados com outros da literatura, que usaram outros métodos de dosagem de bilirrubina. A eficácia do BUL nas dosagens de bilirrubina total no neonato foi comprovada de longa data, e até hoje se equipara aos melhores métodos usados em laboratório⁹.

Tabela 1 - Comparação dos métodos de dosagem de bilirrubina de acordo com as variáveis estudadas

Variáveis	n	Bilicheck (mg/dL)	Bilirrubinômetro (mg/dL)	p*
Dosagens	200	8,82±3,88	8,10±4,17	0,0802
Peso de nascimento				0,6973
< 2.000 g	85	6,03±2,55	4,97±2,23	
≥ 2.000 g	115	10,88±3,38	10,41±3,75	
Fototerapia				0,0597
Com	75	6,65±3,05	5,62±2,73	
Sem	125	10,12±3,75	9,59±4,19	
Raça				0,1560
Branços	133	8,82±3,70	7,97±3,94	
Negros	20	8,32±3,53	8,16±4,42	
Pardos	47	9,03±4,54	8,45±4,76	
Idade pós-natal				0,0030
< 3 dias de vida	80	9,15±3,38	8,23±3,56	
≥ 3 dias de vida	120	8,60±4,18	8,02±4,55	
Idade gestacional				0,4577
< 36 semanas	89	6,18±2,77	5,16±2,50	
≥ 36 semanas	111	10,93±3,31	10,46±3,72	

* ANCOVA para medidas repetidas.

O Bilicheck® apresenta-se como alternativa altamente vantajosa em relação aos métodos tradicionais invasivos de dosagem, uma vez que é indolor e isento do risco de infecções secundárias à coleta sanguínea. Além disso, o resultado é obtido em poucos segundos, garantindo maior agilidade nos cuidados ao recém-nascido. Neste estudo, as dosagens pelo BC superestimaram os valores em relação aos do BUL, sendo menor o risco de não diagnosticar uma hiperbilirrubinemia importante. Ainda que outros autores reforcem esse achado¹⁰, em outros trabalhos o BC subestimou a bilirrubina sérica^{7,11}. Isso pode ser resultado da interferência do método laboratorial escolhido e reforça a necessidade de estudo prévio do ponto de corte mais adequado para a utilização da avaliação transcutânea.

Com relação à análise estatística utilizada para comparar diferentes métodos, se a identidade dos resultados sofrer apenas variações pequenas, a substituição de um método pelo outro é possível. A acurácia de um método é melhor determinada pela concordância, mas na prática clínica, a diferença máxima entre as dosagens também deve ser considerada. Encontramos diferenças de até 3,8 mg/dL, sendo que talvez o uso da média entre duas dosagens transcutâneas consecutivas possa reduzir a variação, sem implicar em grandes prejuízos de custo, tempo e desconforto.

A concentração de resultados mais concordantes em valores mais baixos nos fez pressupor que poderíamos determinar um ponto de corte até o qual o BC pudesse ser utilizado com segurança. Em busca desse ponto, uma série de curvas ROC foram realizadas, e o valor de 14 mg/dL demonstrou ter melhor sensibilidade e especificidade, concomitantemente. Acima desse valor, faz-se necessária a confirmação com o BUL para que possamos tomar medidas terapêuticas adequadas e seguras. Este ponto de corte foi menor segundo alguns autores^{5,6}; entretanto, na opinião de outros¹², o BC pode realmente substituir a dosagem sanguínea, independente dos valores da bilirrubinemia.

Na prática clínica, a maioria das dosagens de bilirrubina estão abaixo de 14 mg/dL. O uso do BC demonstrou redução de até 55% das coletas sanguíneas no estudo de Samanta et al.¹¹. Esta utilização como equipamento rastreador, embora vantajosa, defronta-se com o inconveniente de ter maior custo que as realizadas pelo BUL. Em contrapartida, estudo recente demonstrou a reutilização segura da cápsula de calibração do BC que, reaproveitada ao invés de trocada a cada medição, reduz significativamente o custo desta dosagem, tornando-a bem mais acessível na prática clínica¹³.

Torna-se necessária a realização de outros trabalhos comparando não só o desempenho técnico dos equipamentos transcutâneos, mas também avaliações de custo/benefício dos mesmos.

Agradecimentos

Desejamos expressar nossos agradecimentos ao Setor de Estatística da Comissão de Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP pela valiosa análise do banco de dados.

Referências

- Hannemann RE, Schreiner RL, DeWitt DP, Norris SA, Glick MR. [Evaluation of the Minolta bilirubin meter as a screening device in white and black infants](#). *Pediatrics*. 1982;69:107-9.
- Bertini G, Rubaltelli FF. [Non-invasive bilirubinometry in neonatal jaundice](#). *Semin Neonatol*. 2002;7:129-33.
- Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. [Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia](#). *Pediatrics*. 2000;106:E17.
- Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, Modi N, Roth-Kleiner M, Sender A, et al. [Transcutaneous bilirubin measurement: a multicenter evaluation of a new device](#). *Pediatrics*. 2001;107:1264-71.
- Engle WD, Jackson GL, Sendelbach D, Manning D, Frawley WH. [Assessment of transcutaneous device in the evaluation of neonatal hyperbilirubinemia in a primarily Hispanic population](#). *Pediatrics*. 2002;110:61-7.
- Szabo P, Wolf M, Bucher HV, Haensse D, Fauchere JC, Arlettaz R. [Assessment of jaundice in preterm neonates: comparison between clinical assessment, two transcutaneous bilirubinometers and serum bilirubin values](#). *Acta Paediatr*. 2004;93:1491-5.
- Ebbesen F, Rasmussen LM, Wimberley PD. [A new transcutaneous bilirubinometer, Bilicheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward](#). *Acta Paediatr*. 2002;91:203-11.
- Sanpavat S, Nuchprayoon I. [Noninvasive transcutaneous bilirubin as a screening test to identify the need for serum bilirubin assessment](#). *J Med Assoc Thai*. 2004;87:193-8.
- Williams RA, Pits LL 2nd, Weinerth JL, Dimmette RM. [Clinical laboratory evaluation of the American optical Bilirubinometer](#). *J Pediatr*. 1971;79:671-4.
- Sanpavat S, Nuchprayoon I. [Comparison of two transcutaneous bilirubinometers- Minolta AirShields jaundice meter JM103 and Spectrx Bilicheck- in Thai neonates](#). *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005;36:1533-7.
- Samanta S, Tan M, Kissack C, Nayak S, Chittick R, Yoxall C. [The value of Bilicheck as a screening tool for neonatal jaundiced in term and near-term babies](#). *Acta Paediatr*. 2004;93:1486-90.
- Janjindamai W, Tansantiwong T. [Accuracy of transcutaneous bilirubinometer estimates using Bilicheck in Thai neonates](#). *J Med Assoc Thai*. 2005;88:187-90.
- Facchini FP. [Avaliação da variabilidade da dosagem transcutânea de bilirrubina pelo Bilicheck em neonatos](#). *Rev Paul Pediatr*. 2006;24:149-54.

Correspondência:

Maria das Graças da Cunha Leite
Rua Ciro Lagazzi, 1102, Parque Santa Cândida
CEP 13603-027 – Araras, SP
Tel.: (19) 3544.6634, (19) 8129.7031
Fax: (19) 3883.8926
E-mail: mgcleite@gmail.com